In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









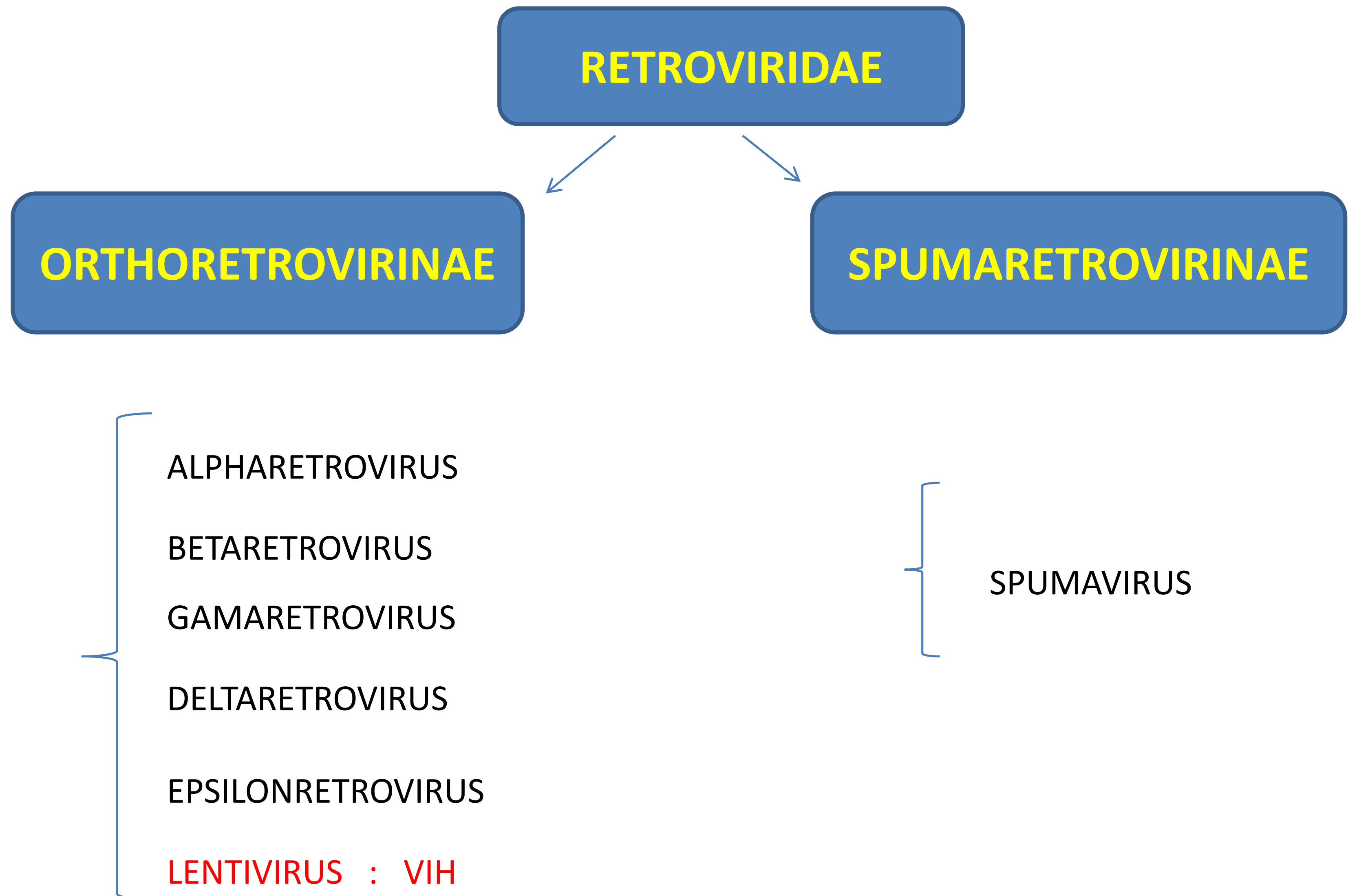
COURS 3ÉME ANNÉE MEDECINE



RETROVIRIDAE

VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE « VIH »

Dr. BOUZEGHOUB.SALIMA


RETROVIRIDAE
ORTHORETROVIRINAE
SPUMARETROVIRINAE
ALPHARETROVIRUS
BETARETROVIRUS
GAMARETROVIRUS
DELTARETROVIRUS
EPSILONRETROVIRUS
LENTIVIRUS : VIH
SPUMAVIRUS



HISTORIQUE



Quelle est l'origine du VIH ?

- les premiers cas ont été décrits dans les années 1980.

- Les VIH type 1 et 2, agents étiologiques du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquis) chez l'homme, sont apparentés aux lentivirus de primates appelés SIV pour Simian Immunodeficiency Virus. Ils sont le résultat de plusieurs transmissions inter espèces de virus simiens à l'homme
- L'origine des VIH est clairement l'Ouest de l'Afrique centrale

- le SIVcpzPtt (chimpanzés Pan troglodytes troglodytes) présent chez le chimpanzé, Gorille est à l'origine des VIH-1 .
- Le SIVsmm (Singes verts) est, lui, à l'origine du VIH-2

Origine du VIH: Parenté entre SIV et VIH

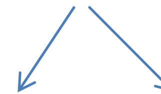
VIH-1





Chimpanzé
Gorille

VIH-2





Mangabé



Singe vert

Quand et comment serait-il passé à l'homme

- le mode exact de transmission des virus simiens à l'homme n'est pas connu. Les différentes hypothèses:
- l'exposition à du sang ou à des sécrétions d'animaux infectés à l'occasion de la **chasse**
- la préparation **de la viande de brousse**
- Les morsures de singes captifs

- Après une étape de passage de la barrière d'espèce et **d'adaptation à son nouvel hôte**, le virus a diffusé à travers la population.



Comment il a été découvert?

- La première description du SIDA a été rapportée en Juin 1981 à Los Angeles (Etats-Unis d'Amérique): groupes exposés (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, hémophiles, sujets transfusés)

- Ce n'est qu'en 1983, que la mise en évidence de cet agent infectieux a été réalisée par une équipe française de l'Institut Pasteur de Paris (Luc Montagnier et Barré-Sinoussi : Prix Nobel en 2008)

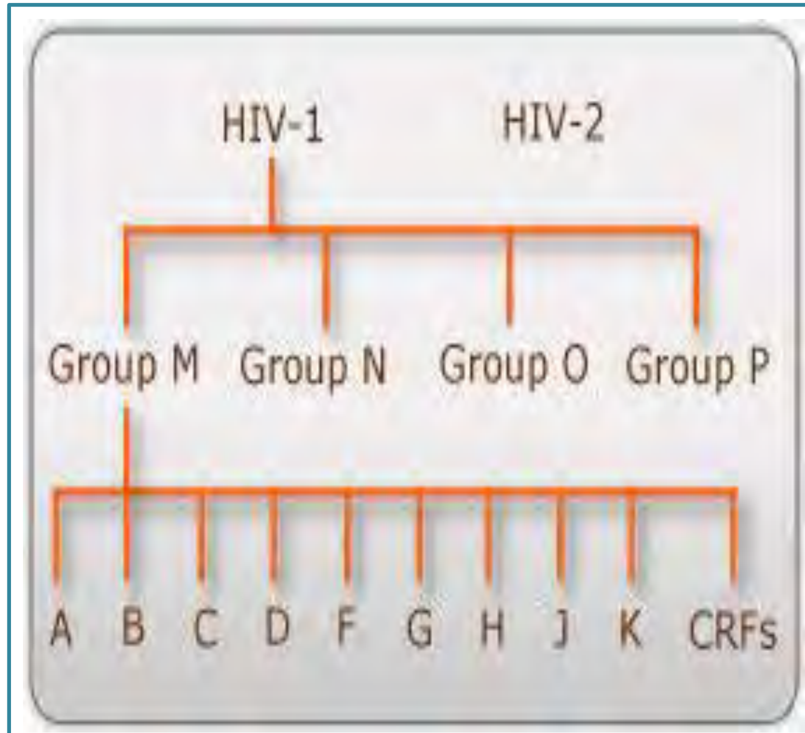
- Un second virus, le VIH-2 responsable également de SIDA, a été isolé en 1986 à partir de sujets originaires d'Afrique de l'Ouest



STRUCTURE DU VIRUS

VIH : CLASSIFICATION





- Famille : *Retroviridae*
- Sous-famille: Orthoretrovirinae
- Genre: Lentivirus

[redacted]



TMgp41 (transmembranaire)

SUgp120 (surface)

PR (protéase)

ARN viral

IN (intégrase)

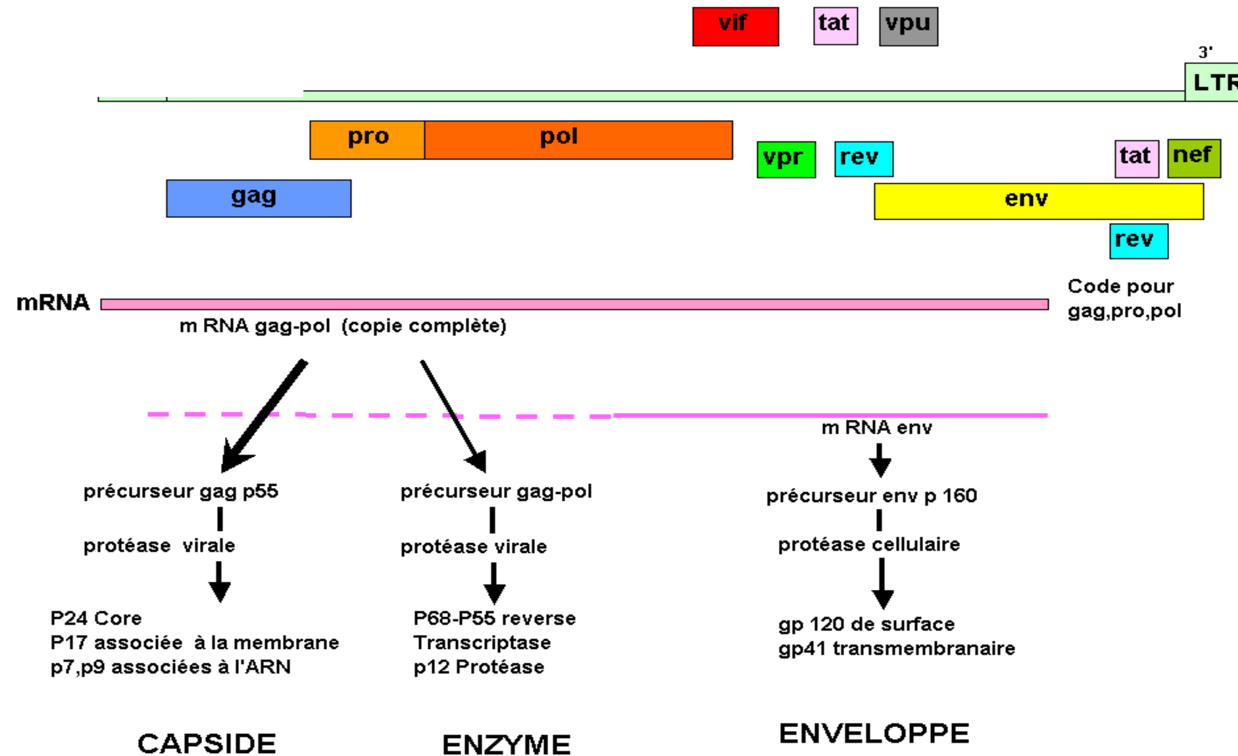
(p7-p9,Vif,Vpr, Nef)

MA (matrice, p17)

RT
(transcriptase inverse)

CA (capside, p24)




génome VIH-1
vif
tat
vpu
3'
LTR
pro
pol
vpr
rev
tat
nef
gag
env
rev
mRNA
m RNA gag-pol (copie complète)
Code pour
gag,pro,pol
m RNA env
précurseur gag p55
protéase virale
P24 Core
P17 associée à la membrane
p7,p9 associées à l'ARN
CAPSIDE
précurseur gag-pol
protéase virale
P68-P55 reverse
Transcriptase
p12 Protéase
ENZYME
précurseur env p 160
protéase cellulaire
gp 120 de surface
gp41 transmembranaire
ENVELOPPE



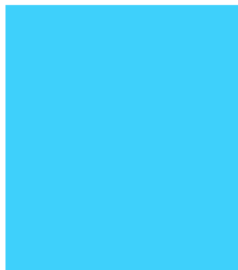
Gène	Précurseur	Protéine	Fonction
1- Protéines de structure et enzymes			
gag	Pr55	P17	Protéine matricielle (MA)
		P24	Protéine de la capside (CA)
		P7	Protéine de la nucléocapside (NC)
		P6	Protéine de la jonction entre capside et enveloppe
pol	Pr160	P10	Protéase
		P66/p51	Rétrotranscriptase /ribonucléase H (RT)
		P32	Intégrase
env	gp160	gp120	Partie externe (fixation au CD4 et au corécepteur)
		gp41	Partie transmembranaire (fusion)
2- Protéines régulatrices			
tat		p14	provoque la transactivation de la transcription
rev		p19/20	permet le transport d'ARNm non épissé en dehors du noyau cellulaire
nef		P28/27	multiples fonctions, facteur de pathogenicité, réduit l'expression des CD4 et des molécules CMH-1
vif		P24	facteur d'infectiosité viral, augmente l'infectiosité du virus par dégradation de l'APOBEC3G (désaminase cellulaire)
vpu		P16	induit la libération des nouveaux virus, réduit l'expression CD4 à la surface de la cellule
vpr		P15	bloque le cycle cellulaire dans la phase G2, induit l'importation du pré-complexe d'intégration dans le noyau cellulaire.



MULTIPLICATION DU VIRUS

ETAPES DE LA MULTIPLICATION





VIH : VARIABILITE GENETIQUE



- Virus très variable, causes:

→Faible fidélité de la transcriptase inverse

→ Dynamique de la réplication virale : 10 milliards de virus/j

→ → Recombinaison génétique

→ Pression de selection du TRT

→ Origine multiple



EPIDEMIOLOGIE

SITUATION DANS LE MONDE



37 millions PVIH en 2015

1,3 millions

790 000

470 000

4 millions

23 millions

1,5 millions

4 millions

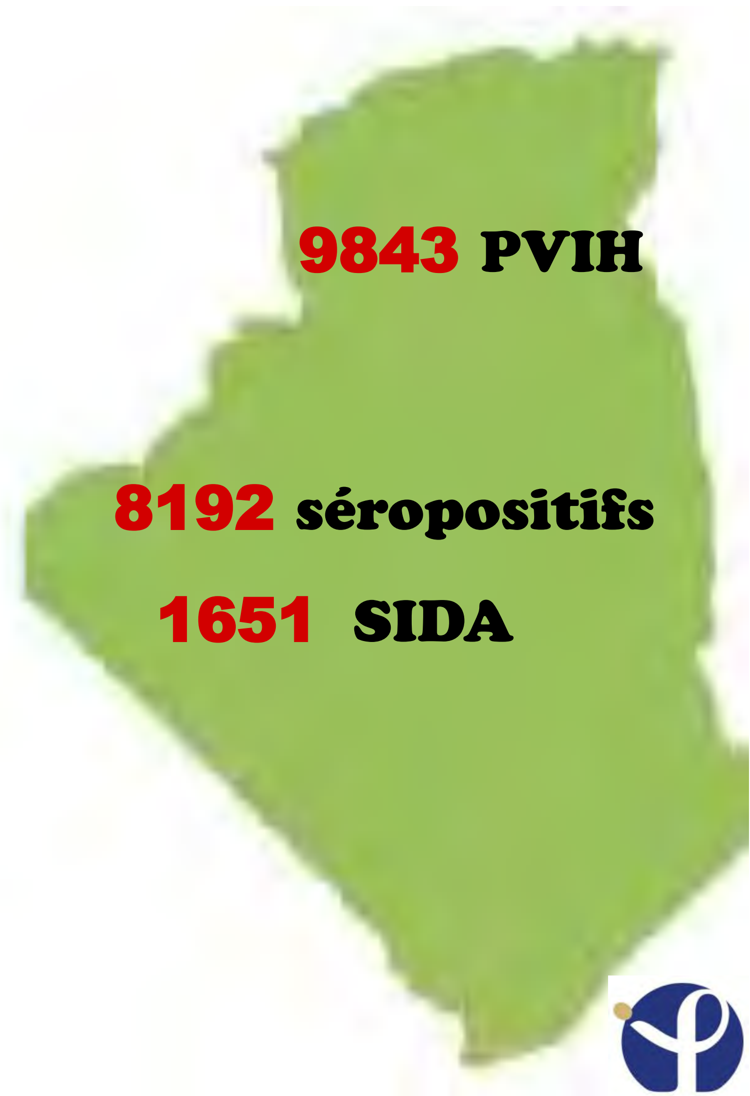
54 000

EN ALGERIE: RELEVÉ DES CAS DECLARES DE SIDA ET DE SÉROPOSITIFS

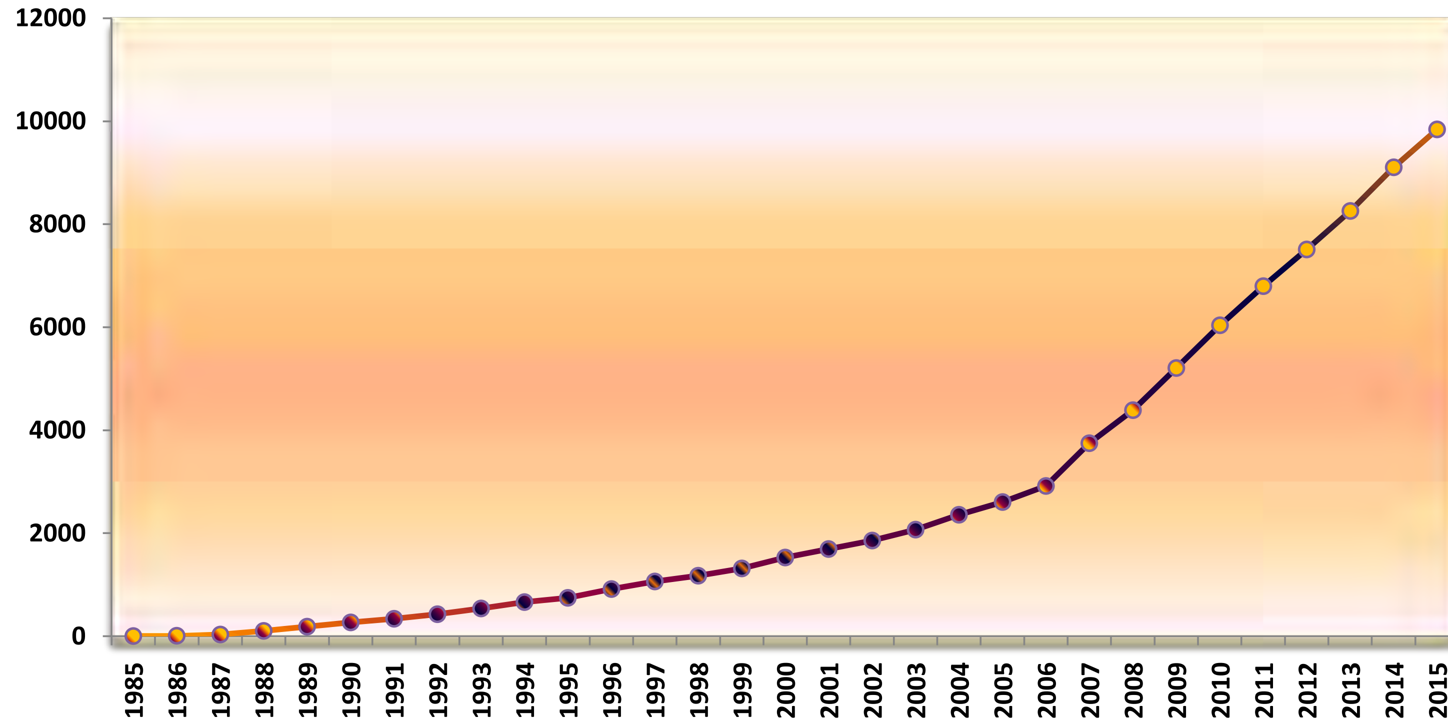
- **Depuis 1990, l'infection VIH est à déclaration obligatoire en Algérie**
- **pays à faible prévalence (<0,1%)**
- **Le cumule de 1986 au 31 décembre 2015:**

  9843 PVIH

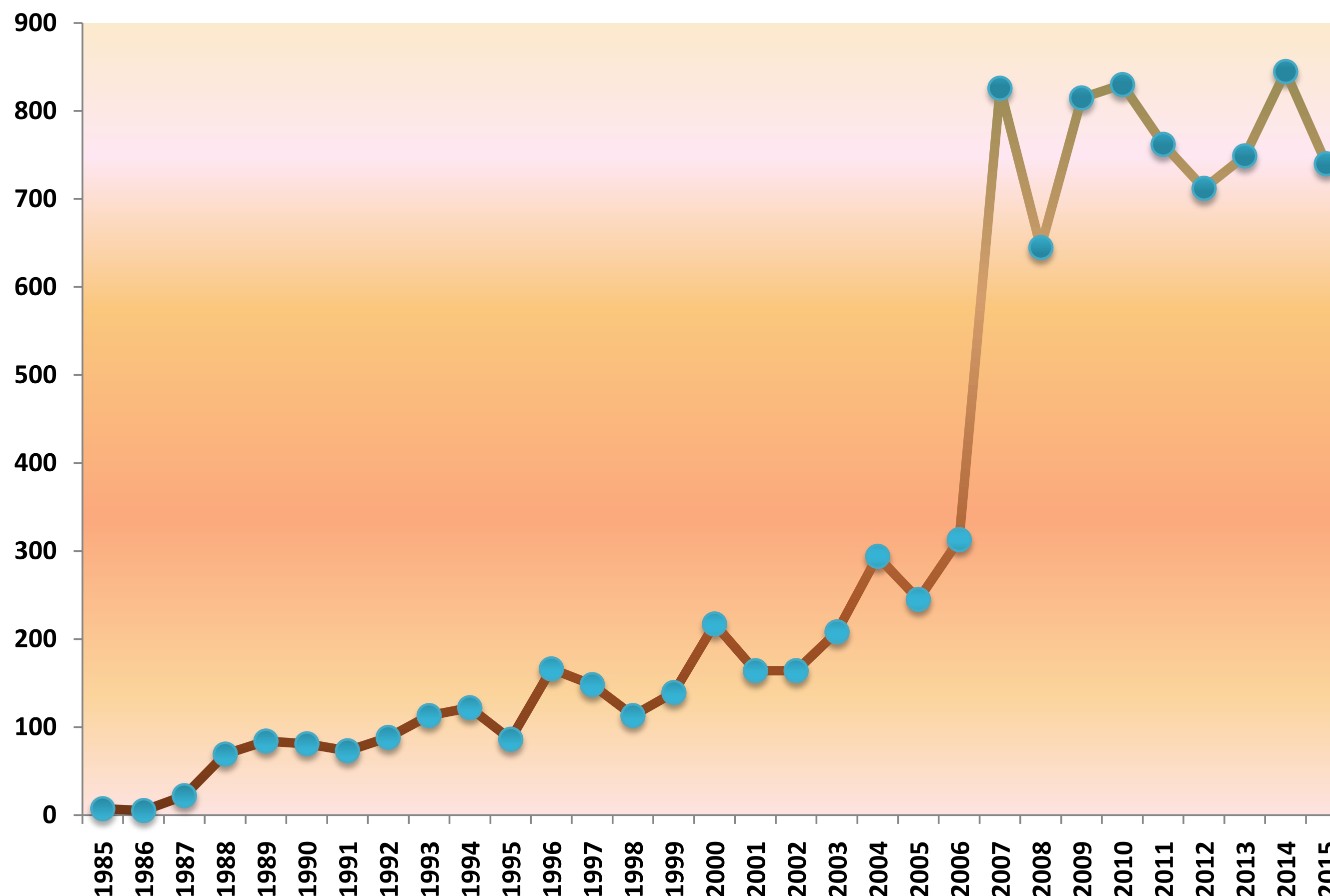
- **Déclaration trimestrielle: MSPRH,INSP,OMS**
- **Estimation globale avec sous-notification du nombre de cas lié à la défaillance du système de surveillance de l'infection VIH en Algérie.**



Tendances du VIH en Algérie :de 1985 à 2015



Evolution du nombre de nouvelles infections à VIH par an, Algérie 1985-2015



VIH : SITUATION EN ALGERIE



- Une prédominance de la voie hétérosexuelle comme mode de transmission du virus (22,6%).
- La fréquence élevée d'atteinte de l'adulte jeune entre 25- 39 ans. sexe ratio : 1,36
- Une transmission devenue essentiellement locale depuis 2000
- Une généralisation de l'infection : aucune wilaya n'étant épargnée:

VIH : MODES DE TRANSMISSION

A.

mère-enfant

1

Sperme

Sécrétions vaginales

2 Contamination homo et hétérosexuelle

♂ ♂

♂ ♀

50 %
des nouveaux cas

3 Risques de transmission

♂→♀ > ♀→♂

1

2

3

1

2

2/3

1/3

3

4 Risque de transmission
sans traitement et avec traitement



PHYSIOPATHOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE



- Dés le début de l'infection à VIH-1, le processus pathologique est initié dans les organes lymphoïdes de l'homme, qui constituent un réservoir important de virus.

- Le mécanisme de destruction des lymphocytes n'est pas parfaitement connu et son origine est multifactorielle :

- la lyse directe par effet cytopathique du virus,
- la lyse par les lymphocytes T CD8+cytotoxiques,
- par phénomène d'apoptose ou
- par anergie des cellules



- l’effet cytopathogène (ECP) : l’apparition de syncytia consécutifs à la fusion de cellules en agrégats géants avec de multiples noyaux et un ballonnement de la membrane cellulaire
- L’évolution naturelle de l’infection est tri phasique :

→ **phase asymptomatique (primo-infection)**: les signes cliniques sont souvent patents, pic de réplication virale ,chute CD4

→ **phase symptomatique**: latence clinique souvent asymptomatique, qui peut durer 10-12 ans en l’absence de TRT . la réplication virale et le nombre de LT se stabilisent: pas de latence virologique

→ **phase SIDA**: CV très élevée, chute CD4,complications infectieuses et tumorales liées à l’immunodépression



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

OUTILS DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Diagnostic sérologique :** Mise en évidence des Ac anti-VIH

  Ac anti -VIH + Ag p 24 (combinés)

  - Tests de dépistage:

    tests mixtes VIH 1 et VIH 2

    immuno-enzymatique (Elisa), test rapide,……..etc

  - Test de confirmation : Western-Blot ou autres

- **Diagnostic direct : Mise en évidence du génome**

  - RT PCR : ARN VIH plasmatique « charge virale » ou ADN proviral
  - Ag p24

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Chez l'adulte et l'enfant >18 mois

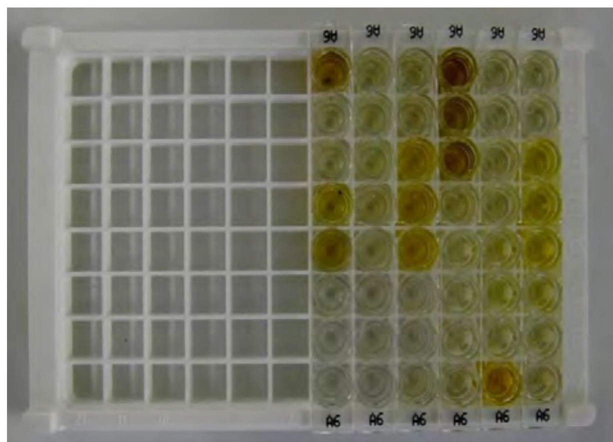
- Diagnostic sérologique+++
- Diagnostic moléculaire
  sauf en cas de suspicion de primo-infection

Chez le nouveau-né et nourrisson < 18 mois



- Diagnostic direct moléculaire : charge virale

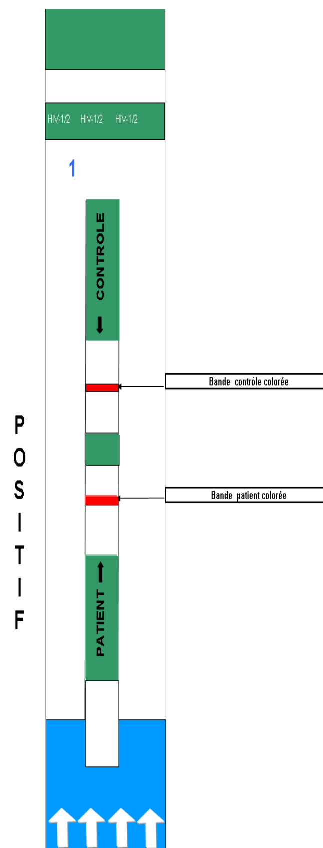
LES DIFFERENTS TESTS



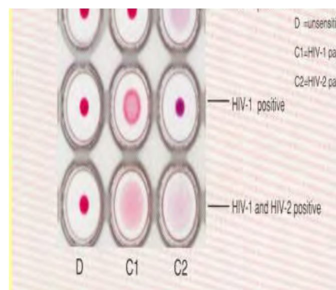
ELISA



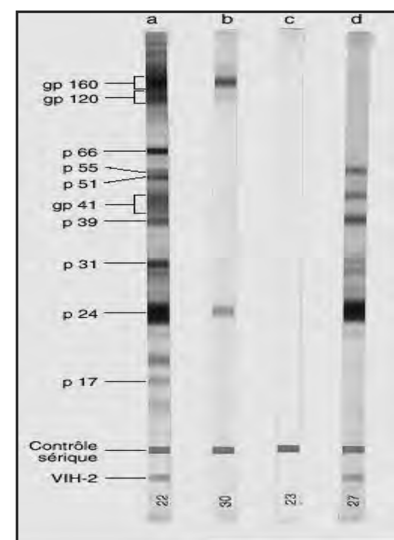
AUTOMATE



TEST RAPIDE



TEST AGGLUTINATION

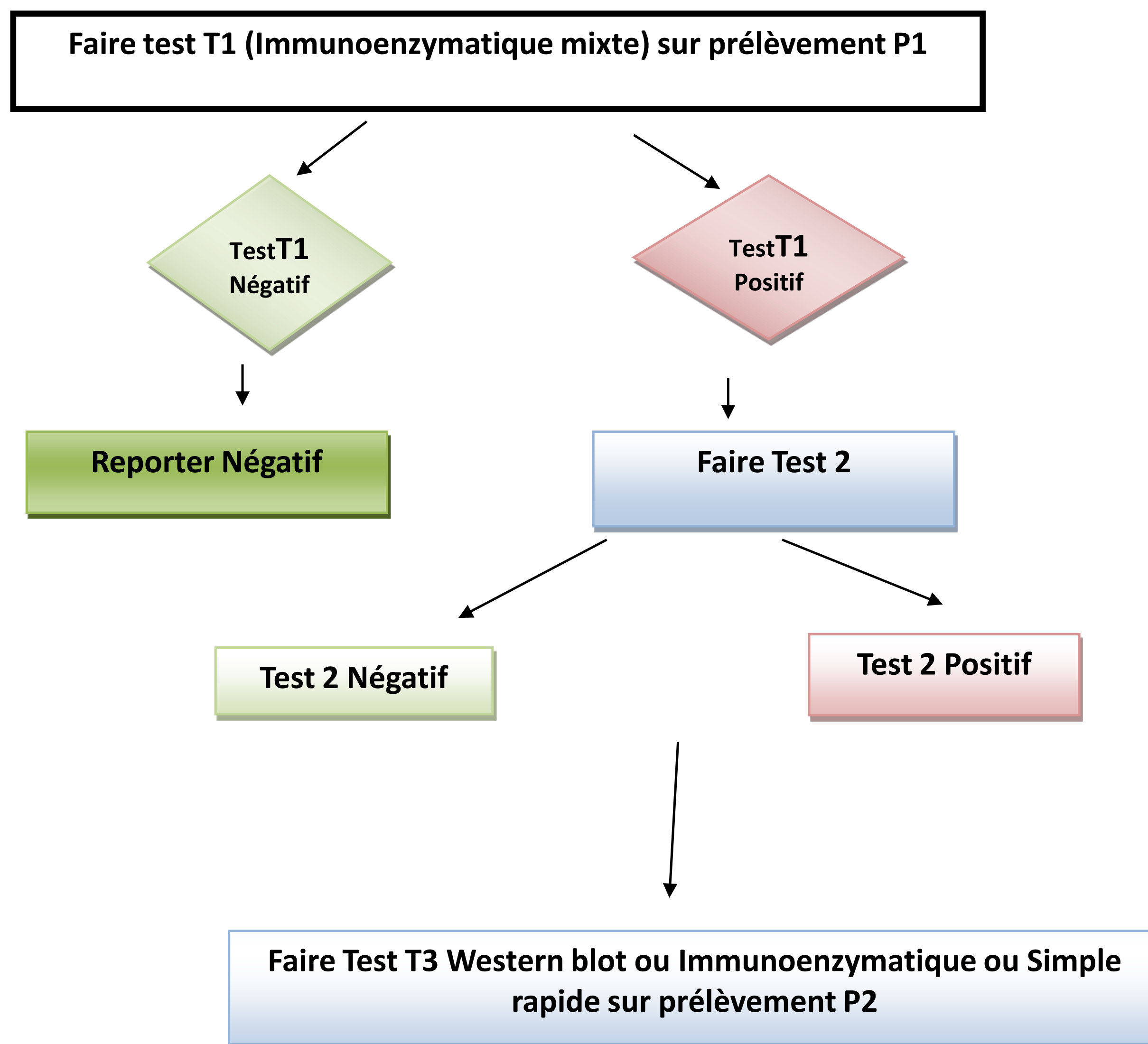


WESTERN-BLOT



1 000
500
200
Anticorps anti-HIV-1
Lymphocytes T-CD4
Charge virale
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
Copies du génome HIV par ml
0 3 6 9 12
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
(semaines) Temps (années)

Evolution naturelle des marqueurs VIH-1

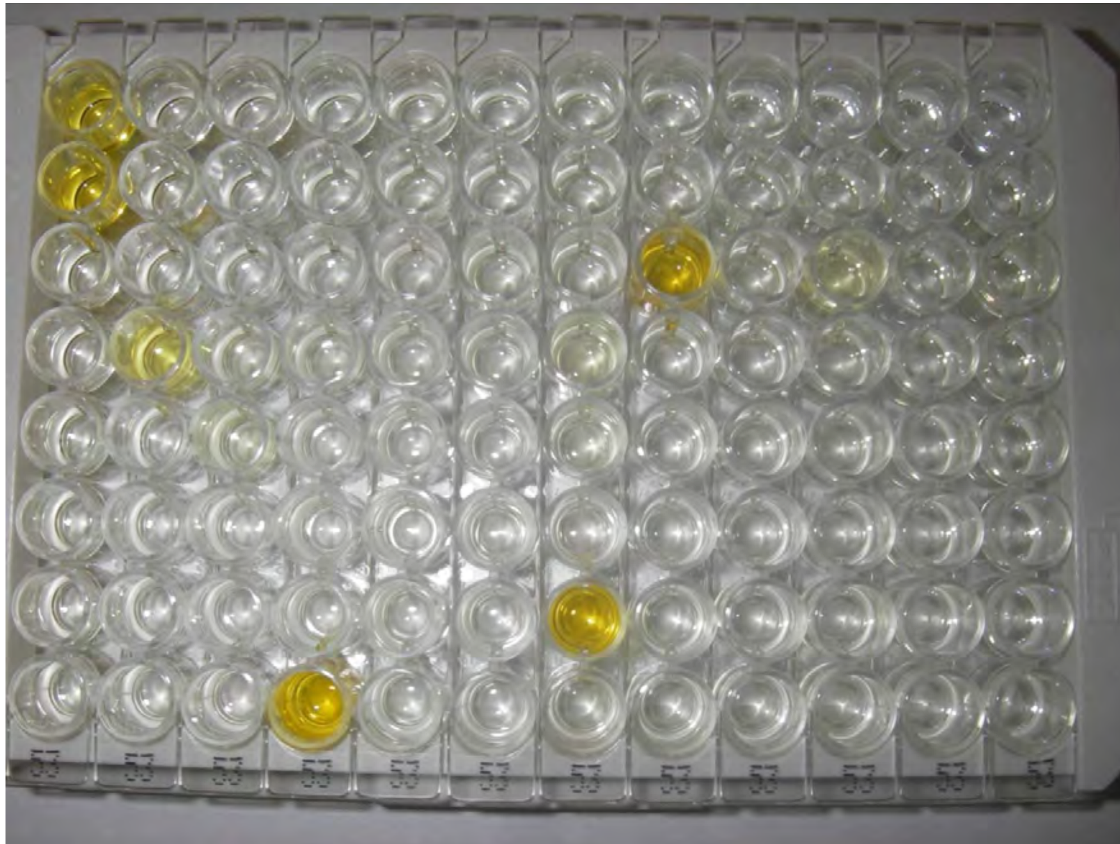

Faire test T1 (Immunoenzymatique mixte) sur prélèvement P1
TestT1
Négatif
TestT1
Positif
Reporter Négatif
Faire Test 2
Test 2 Négatif
Test 2 Positif
Faire Test T3 Western blot ou Immunoenzymatique ou Simple rapide sur prélèvement P2

Tests ELISA



- Tests utilisent Ag: Pr recombinantes ou peptides synthétiques ,adsorbées sur parois des cupules ,détecte Ac du VIH1/2 .

- très sensibles :détection des Ac en moyenne 20 jours après la date présumée du contage

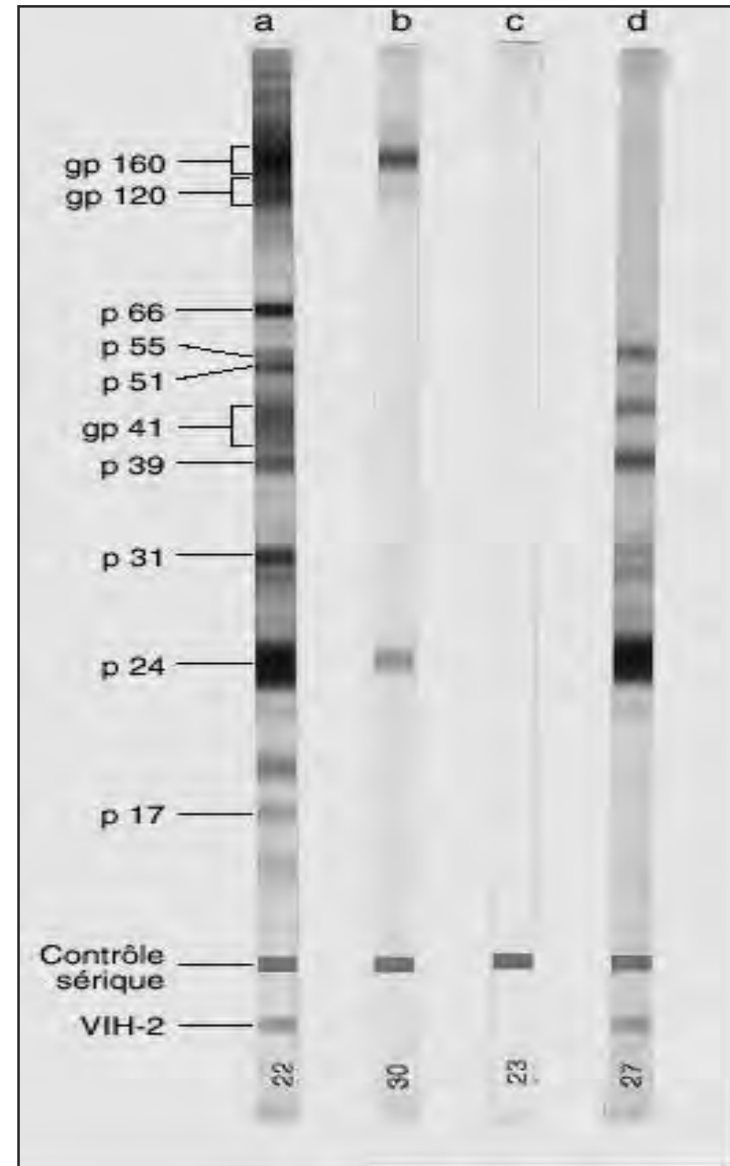


Plaque d’ELISA

Western Blot

Principe: protéines dénaturées de VIH 1 et 2 sont séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire ,puis transférées sur une bandelette de nitrocellulose.

La présence d'Ac dirigés contre l'une ou plusieurs de ces Pr est révélée par une réaction immuno- enzymatique , sous forme dd bandes colorées.



Interprétation

- Aucune bande: négatif
- Présence de bandes: critères positivité:

2 gp ± gag ± pol

-Résultat indéterminé: envoi au LNR

W B du VIH-2 suit les mêmes règles

TESTS RAPIDES: LES AVANTAGES

Caractéristiques

- Simplicité, rapidité 15-30' , lecture visuelle, utilisation sur le terrain
- Qui fait le test ?
- Laborantins ,Infirmiers sage femme
- pas d'équipement
- fiabilité, bonne performance (sensible)

Applications

- Centre de dépistage
- Zones urbaines sans structure adéquate
- Bilan pré opératoire d'urgence
- Enquêtes épidémiologiques
- Diagnostic biologique



1 - Echantillon sang total



2 - Déposer 3 gouttes de sérum ou de plasma



3- Lire le résultat à 30 minutes

Rapide et simple d'utilisation

Résultat en 15- 30 minutes.

Utilisable dans tous les laboratoires.

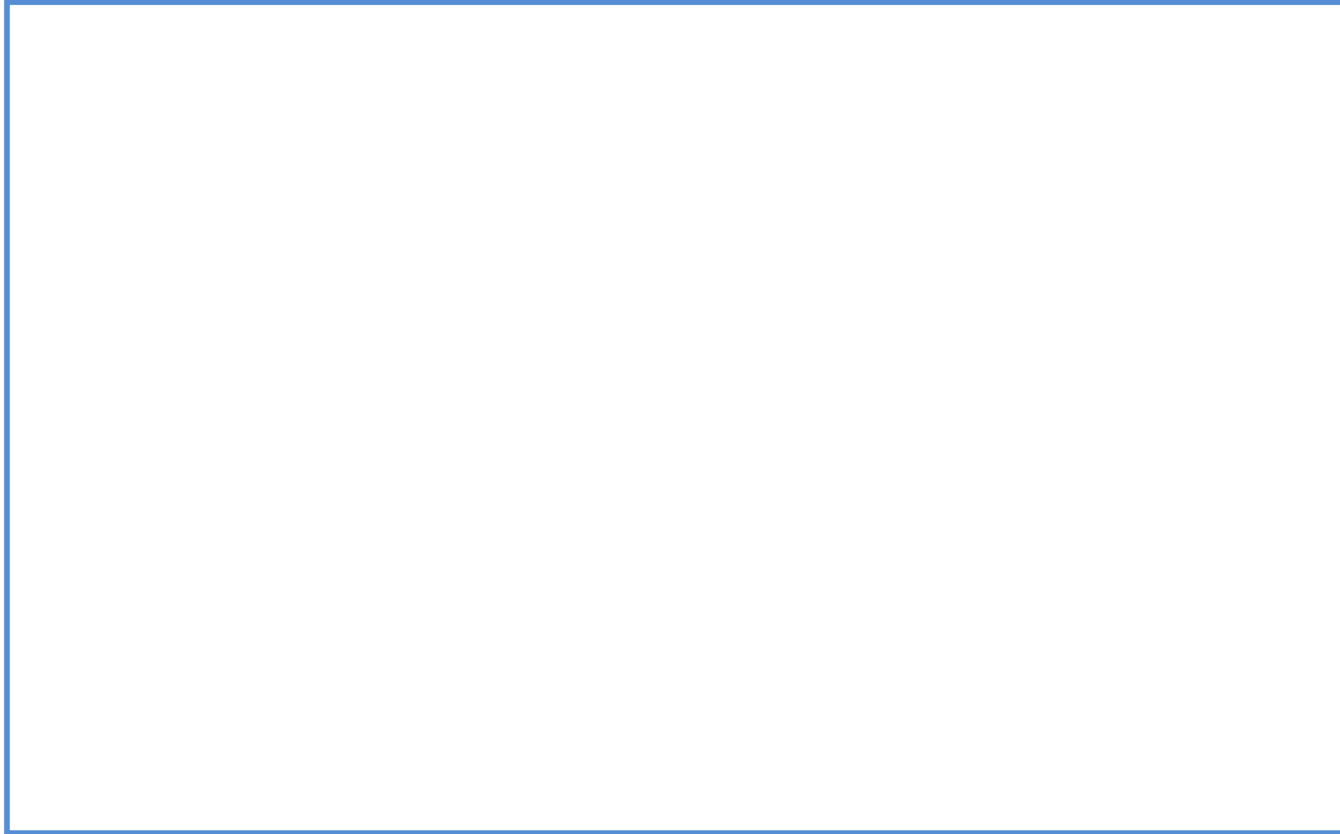
Contrôle interne inclus dans chaque test.

Stable entre 4 et 30°C

Sachet unitaire avec :

1 cassette, 1 pissette,

1 flacon de tampon pour sang total



Evolution des marqueurs de l’infection à VIH



SUIVI BIOLOGIQUE



- rôle essentiel dans la prise en charge de l'infection VIH
- une optimisation des traitements existants
- Amélioration de la survie des patients.

- Actuellement: Bilan immuno-vorologique
- le contrôle du statut immunitaire : numération CD4
- la mesure de la charge virale
- la détection de résistance : génotypage

→ sont à la base de toute surveillance biologique et thérapeutique des personnes infectées par le VIH



TRAITEMENT

PREVENTION

Les classes ARV



- ❑ **Inhibiteurs de la transcriptase inverse**

  agissent en inhibant l'action de la RT, une enzyme nécessaire à la synthèse d'ADNc à partir de l'ARN viral.

  → **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**

  → **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

- ❑ **Inhibiteurs de protéase (IP) :**

  agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase

- ❑ **Inhibiteurs de fusion**
- ❑ **les inhibiteurs d'entrée**
- ❑ **les inhibiteurs d'integrase**

- Protocole: Trithérapie

- 2 INTI + 1 INNTI
- 2 INTI + 1 IP
- 3 INTI

La prévention

- Incitation au dépistage VIH et autres IST
- Compagnes de prévention
- Protection lors des rapports sexuelles: préservatifs
- Prophylaxie post exposition professionnelle (36 H)
- La circoncision: réduction transmission à 60%
- Nourrisson: TRT préventif de la femme enceinte séropositive (2%)
- Utilisation de matériels à usage unique